

Uma nova alternativa para estimar o coeficiente de partição octanol/água usando o índice semi-empírico eletrotológico

Laize Zaramello(PG)¹, Érica S. Souza(PQ)², Carlos A. Kuhnen(PQ)¹, Berenice da S. Junkes(PQ)^{3*}, Rosendo A. Yunes(PQ)² e Vilma E. F. Heinzen(PQ)²

¹Departamento de Física, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. ²Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. ³Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Santa Catarina, Avenida Mauro Ramos, Centro, Florianópolis, SC, Brasil. e-mail: heinzen@gmc.ufsc.br

Palavras Chave: Log P, índice semi-empírico eletrotológico, QSAR, álcool, descritor molecular.

Introdução

Neste estudo foi investigada uma nova possibilidade para estimar o coeficiente de partição octanol/água (log P) de álcoois alifáticos, empregando o índice semi-empírico eletrotológico (I_{SET}). O log P é amplamente usado em numerosos modelos de correlação estrutura-atividade (QSAR) para prever as propriedades farmacológicas das moléculas(1). Segundo Mannhold e Waterbeemd os métodos mais amplamente usados para calcular o log P podem ser divididos em duas classes, aquelas que se baseiam na contribuição atômica ou de fragmentos ou as que consideram a molécula como um todo, usando diferentes propriedades ou índices topológicos para quantificar o log P (2).

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu um descritor denominado índice semi-empírico topológico (I_{ET}) baseado na topologia da molécula e nos IRs dos compostos orgânicos. Para obter um descritor molecular que não estivesse relacionado diretamente aos IRs, mas baseados em valores calculados pela mecânica quântica, um novo índice semi-empírico eletrotológico (I_{SET}) foi desenvolvido (3). O objetivo deste estudo é calcular o log P para um grupo de álcoois alifáticos utilizando o I_{SET} e comparar com outros métodos existentes na literatura, usando diferentes programas computacionais (Hyper, AlogP, Osiris e MlogP).

Resultados e Discussão

Foram utilizados valores de log P calculados através de métodos de contribuição atômica ou fragmentos (AlogP), métodos que utilizam índices topológicos (MlogP) ou diferentes propriedades com programas computacionais adequados (Hyperchem, Osiris, TSAR). Os cálculos dos valores de I_{SET} foram feitos seguindo a referência 3. Os valores experimentais de log P foram obtidos da literatura (4). As análises de regressão linear simples entre os valores de log P experimentais e calculados com os diferentes métodos foram feitas usando os programas computacionais Origin e TSAR. Na Tabela I estão os valores dos parâmetros estatísticos usados: o coeficiente de correlação (r), desvio padrão (s),

34^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

coeficiente de determinação (r^2) e teste de significância (F). A validade dos modelos foi testada com o coeficiente de validação cruzada (r^2_{cv}) usando "leave-one-out" com o programa TSAR. Um grupo de sete compostos não incluídos no modelo QSAR original foi empregado como uma validação externa. **Tabela 1.** Regressão linear simples entre os valores de log P experimental e calculado ($y = a + b x$) e seus parâmetros estatísticos (R, F, SE, R^2_{cv}).

Métodos	N	a	b	R	F	SE	R^2_{cv}
I_{SET}	60	3,2482	0,6394	0,9938	4612,6	0,1835	0,9870
Hyper	60	-0,6651	1,3623	0,9911	3202,8	0,2196	0,9813
AlogP	60	-0,3038	1,1600	0,9949	5592,7	0,1668	0,9893
LogP Osiris	60	-0,7966	1,1550	0,9957	6651,4	0,1531	0,9910
MlogP	60	-0,4666	1,3344	0,9803	1431,6	0,3249	0,9561

A validação externa feita para sete compostos, não incluídos no grupo original utilizados para a obtenção do modelo de QSAR, apresentou valores de erro na faixa de -0,16 a 0,26 sendo comparáveis aos outros métodos estudados com a vantagem de que neste método usa-se apenas um descritor.

Conclusões

A eficiência e a estabilidade do método foram demonstradas através da boa qualidade estatística, da alta estabilidade interna e boa predictabilidade para o grupo externo de compostos com o modelo de QSAR para log P, podendo futuramente ser aplicada para outras classes de compostos.

Agradecimentos

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

¹Sakuratani, Y.; Kasai, K.; Noguchi, Y. e Yamada, J. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, 26, 109.

²Mannhold, R.; Waterbeemd, H. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2001**, 8, 337.

³Souza, E. S.; Kuhnen, C. A.; Junkes, B. S.; Yunes, R. A. e Heinzen, V. E. F. *J. Chemom.* **2010**, 24, 149.

⁴Castro, E. A.; Duchowicz, P. R.; Toropov, A.A.; Nesterova, A. I.; Nabiev, O. M. *J. Arg. Chem. Soc.* **2004**, 92, 29.